

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 401/14

① **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 26 14 406 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 26 14 406

⑫

Aktenzeichen: P 26 14 406.9

⑬

Anmeldetag: 2. 4. 76

⑭

Offenlegungstag: 14. 10. 76

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

5. 4. 75 Niederlande 7504075

⑤④

Bezeichnung: Tetracyclische Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, enthaltend diese Verbindungen

⑦①

Anmelder: AKZO N.V., Arnheim (Niederlande)

⑦④

Vertreter: Wuesthoff, F., Dr.-Ing.;
Pechmann, E. Frhr. von, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Behrens, D., Dr.-Ing.;
Goetz, R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦②

Erfinder: Burg, Willem Jacob van der, Heesch (Niederlande)

DT 26 14 406 A 1

DR. ING. F. WUESTHOFF
DR. E. v. PECHMANN
DR. ING. D. BEHRENS
DIPL. ING. R. GOETZ
PATENTANWÄLTE

3 MÜNCHEN 90
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON (089) 662051
TELEX 524070
TELEGRAMME:
PROTECTPATENT MÜNCHEN

1A-47 829

2614406

B e s c h r e i b u n g
zu der Patentanmeldung

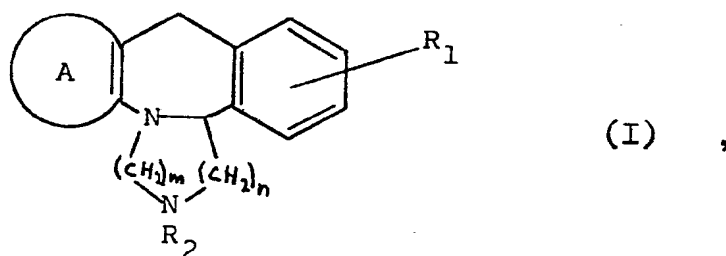
AKZO N.V.,
IJssellaan 82, Arnhem, Niederlande

betreffend:

Tetracyclische Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, enthaltend diese Verbindungen.

Die Erfindung betrifft neue biologisch wirksame tetracyclische Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, enthaltend diese Verbindungen.

Die Erfindung betrifft besonders Verbindungen der allgemeinen Formel:



in der

A einen Pyridinring oder einen halogensubstituierten Pyridinring,

R₁ ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom oder eine C₁ - C₆-Alkyl-, C₁ - C₆-Alkoxy-, C₁ - C₆-Alkylthio-, OH-, SH- oder CF₃-Gruppe,

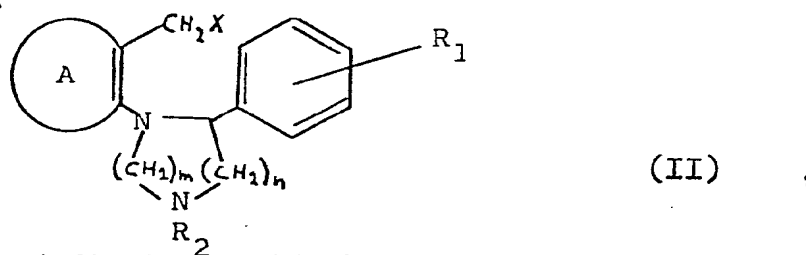
609842/1047

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkyl- oder Aralkylgruppe und
 n und m jeweils 1, 2 oder 3 bedeuten, wobei die Summe $m + n$ 2, 3 oder 4 ist, sowie deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle biologische Eigenschaften: Sie besitzen besonders eine Wirksamkeit auf das zentrale Nervensystem (ZNS) und deutliche Antihistaminaktivität, jedoch nur geringe oder keine Anti-serotoninaktivität.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I können z.B. hergestellt werden durch Ringschluß bei einer Verbindung der allgemeinen Formel:



in der A, R_1 , R_2 , n und m die oben angegebene Bedeutung haben und X eine Hydroxylgruppe, eine veresterte oder eine verätherte Hydroxylgruppe oder ein Halogenatom (F, Cl, Br oder J) bedeuten, oder eines Salzes dieser Verbindung. Die verätherte Hydroxylgruppe kann vorzugsweise eine niedere ($C_1 - C_6$ -) Alkyloxygruppe sein; die veresterte Hydroxylgruppe ist vorzugsweise eine niedere aliphatische Acyloxygruppe, wie eine Acetoxygruppe oder eine Sulfonyloxygruppe, wie eine Tosyloxy- oder Mesyloxygruppe.

Die Kondensation wird unter stark dehydratisierenden (X = OH) oder dehydrohalogenierenden (X = Halogen) Bedingungen, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, durchgeführt. Dehydratisierungs- oder, je nachdem, Dehydrohalogenierungsmittel, die zu dem Reaktionsgemisch für diesen Zweck zugesetzt werden können, umfassen Säuren, wie Schwefelsäure, konzentrierte Salzsäure, Picrinsäure, Trifluoressigsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure (PPA), Phosphoroxychlorid, Phosphortrioxid, Phosphorpentoxid und Lewis-Säuren, wie Aluminiumchlorid, Eisen-III-chlorid, Zinkchlorid, Zinnchlorid, Titanchlorid, Bortrifluorid, Antimonpentachlorid und Zirkontetrachlorid.

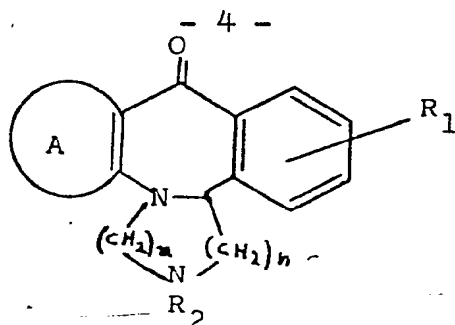
Bevorzugte Dehydratisierungsmittel sind Schwefelsäure und Phosphorderivate, wie PPA und Phosphoroxychlorid. Als Dehydrohalogenierungsmittel wird vorzugsweise Aluminiumchlorid angewandt. Dieses Verfahren wird bevorzugt angewandt zur Herstellung von Verbindungen, bei denen m und n nicht gleichzeitig 1 sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind neue Verbindungen und können auf verschiedene Weise hergestellt werden.

In dem Reaktionsschema A (Seite 5) ist eine der möglichen Routen für die Herstellung der Ausgangssubstanzen II gezeigt. Die einzelnen Stufen beziehen sich alle auf an sich bekannte Reaktionen.

Ein anderes Herstellungsverfahren, das im Hinblick auf die im wesentlichen analogen Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindung in gewissem Maße mit dem oben angegebenen Verfahren verwandt ist, besteht in einer Reduktion der Ketogruppe, einer Verbindung der allgemeinen Formel III:

2614406



(III)

in der A, R_1 , R_2 , m und n die oben angegebene Bedeutung haben, oder einem Salz davon.

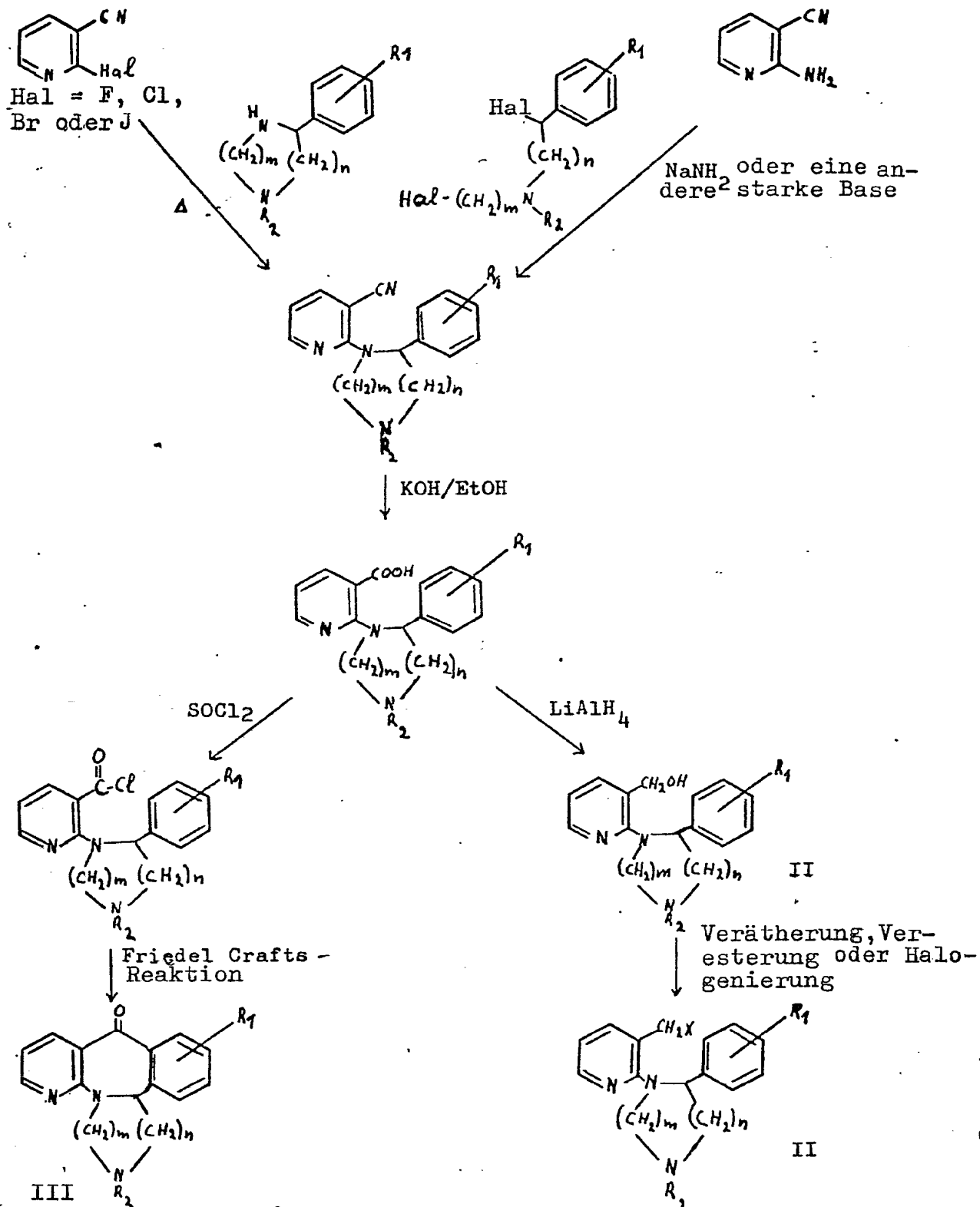
Die Reduktion der Ketogruppe zu der entsprechenden Methylengruppe wird auf an sich bekannte Weise erreicht, z.B. durch eine Wolff-Kishner-, Huang-Minlon- oder Clemmensen-Reduktion. Es können jedoch auch andere Verfahren angewandt werden, wie

- Reduktion der Ketogruppe zu einer Hydroxylgruppe mit z.B. einem komplexen Metallhydrid und anschließende Entfernung der Hydroxylgruppe auf an sich bekannte Weise, z.B. durch Umwandlung der Hydroxylgruppe in einen geeigneten Äther, z.B. einen Tetrazolyläther oder in einen geeigneten Ester, wie einen von einer Sulfon- oder Phosphorsäure abgeleiteten Ester oder in ein Halogen und Abspaltung dieser Gruppen durch Hydrogenolyse,
- Umwandlung der Ketogruppe in ein Dialkylthioketal oder Alkylenthiothioketal und anschließende Hydrogenolyse.

Die Verbindungen der Formel III sind ebenfalls neue Verbindungen und werden auf an sich bekannte Weise hergestellt. Durch eine einfache Änderung in dem für die Ausgangssubstanzen II angegebenen Reaktionsschema können auch die Verbindungen III hergestellt werden (siehe Reaktionsschema A (Seite 5)).

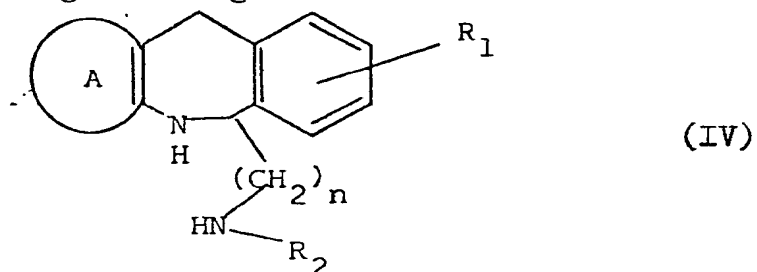
609842/1047

Reaktionsschema A: Verbindungen II und III



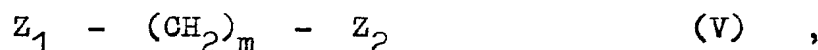
- 6 -

Ein vollständig anderes, aber leicht anwendbares Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht in einer Ringschlußreaktion von einer Verbindung der allgemeinen Formel IV:



in der A, R_1 , R_2 und n die oben angegebene Bedeutung haben, oder einem Salz dieser Verbindung.

Der Ringschluß zur Bildung des heterocyclischen Ringes (Ring D) kann auf die in der Literatur beschriebene Weise stattfinden, indem man eine Verbindung IV mit einem Reagens der allgemeinen Formel V:



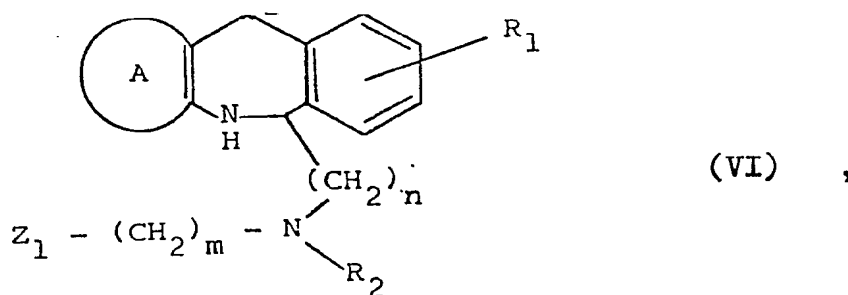
in der m die obige Bedeutung hat und Z_1 und Z_2 gleich oder verschieden sind und jeweils ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder verätherte oder veresterte Hydroxygruppe, wie eine niedere Alkoxygruppe, eine niedere aliphatische Acyloxygruppe oder eine Sulfonylgruppe bedeuten, umsetzt.

Beispiele für Reagentien V, die für das angegebene Verfahren angewandt werden können, sind: Methylenchlorid, Methylenbromid, Äthylenbromid, Äthylenjodid, Äthylenchlorid, 1-Chlor-2-brom-äthan, Propylenchlorid, Propylenbromid, Methyleniol (Lösung von Formaldehyd in

- 7 -

Wasser), 1-Tosyloxy-3-brom-propan, 1,3-Dimesyloxy-propan usw. .

Ein verwandtes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen besteht in einem Ringschluß einer Verbindung der Formel VI:

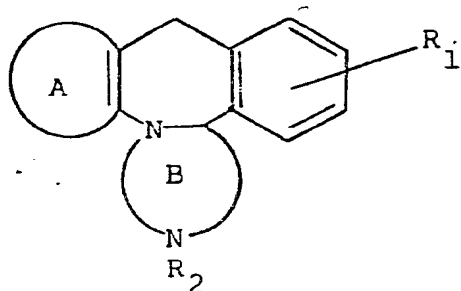


in der Z_1 , R_1 , R_2 , A, m und n die oben angegebene Bedeutung haben, oder einem Salz dieser Verbindung.

Allgemein wird dieser Ringschluß bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise in Gegenwart eines Mittels zur Beschleunigung des Ringschlusses, durchgeführt. Wenn Z_1 eine Hydroxygruppe ist, kann der Ringschluß beschleunigt werden durch Zugabe eines Dehydratisierungsmittels, wie oben angegeben. Wenn Z_1 ein Halogenatom ist, wird die Ringschlußreaktion vorzugsweise durchgeführt durch Zugabe einer Base, wie Pyridin oder Triäthylamin.

Die Ausgangsverbindungen der Formel VI können bei der in dem oben beschriebenen Verfahren angegebenen Reaktion isoliert werden, wenn man von einer Verbindung der Formel IV und einem Reagens V als Ausgangssubstanzen ausgeht. Üblicherweise können sie jedoch bequemer auf die in dem Reaktionsschema B auf Seite 11 angegebene Weise hergestellt werden.

Ein anderes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht in einer Reduktion einer oder mehrerer Oxo- oder Thiogruppen bei einer Verbindung der allgemeinen Formel VII:



(VII)

in der A, R_1 , R_2 die oben angegebene Bedeutung haben und B - in Übereinstimmung mit der Definition von m und n in der Formel I - einen 5-, 6- oder 7gliedrigen heterocyclischen Ring, bei dem zumindest eines der Kohlenstoffatome neben einem der Stickstoffatome durch eine Oxo- oder Thiogruppe substituiert ist, bedeutet oder einem Salz dieser Verbindung.

Die Reduktion der oben angegebenen Verbindung wird auf eine Weise durchgeführt, wie sie für die Reduktion einer Amid- oder Thioamidgruppe üblich ist, mit Hilfe eines Metallhydrids, wie Lithiumaluminiumhydrid, Diboran oder mit Hilfe einer katalytischen Hydrierung, vorzugsweise mit Raney-Nickel. Diboran ist das bevorzugte Reduktionsmittel.

Verbindungen VII können auf eine analoge Weise, wie sie in der Literatur beschrieben ist, hergestellt werden durch Kondensation eines Diamins der allgemeinen Formel IV oder einer verwandten Verbindung der Formel IV A, wie sie in dem Reaktionsschema B angegeben ist, mit Reagentien, wie Schwefelkohlenstoff ($m = 1$), Phosgen ($m = 1$), Thiophosgen ($m = 1$), Harnstoff ($m = 1$),

einem Alkylhalogenformiat ($m = 1$), einem Dialkyloxalat ($m = 2$), einem Halogen-thio-acetylhalogenid ($m = 2$), einem Alkylhalogenacetat ($m = 2$), Acrylsäure/ POCl_3 ($m = 3$), einem Halogenpropionylhalogenid ($m = 3$) usw. .

Ausgehend von einer Verbindung der Formel IV A ist es auch möglich, Verbindungen der Formel VII herzustellen durch Umsetzung von IV A mit einem Reagens der Formel V, besonders Formaldehyd (Methylendiol).

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln IV, IV A und VI, die für die zuletzt genannte Reaktion erforderlich sind, werden hergestellt wie für ähnliche Verbindungen bekannt. Ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen ist in dem Reaktionsschema B angegeben.

Die Verbindungen I besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und es können neben einem racemischen Gemisch der Verbindung I auch optische Antipoden hergestellt werden. Diese optischen Antipoden, die ebenso wie das racemische Gemisch I unter die Erfindung fallen, können erhalten werden durch Auftrennung eines racemischen Gemisches des Produktes I. Sie können jedoch auch direkt hergestellt werden, indem man ausgeht von einer optisch aktiven Vorstufe der Formel II, III, IV, VI oder VII anstelle eines racemischen Gemisches der Ausgangssubstanzen. Diese zuletzt genannte Synthese bedeutet, daß die Auftrennung der Racemate in einer früheren Stufe der Totalsynthese durchgeführt wird.

Unter Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und die quaternären Ammoniumsalze der Verbindungen I zu

2614406

- 10 -

verstehen.

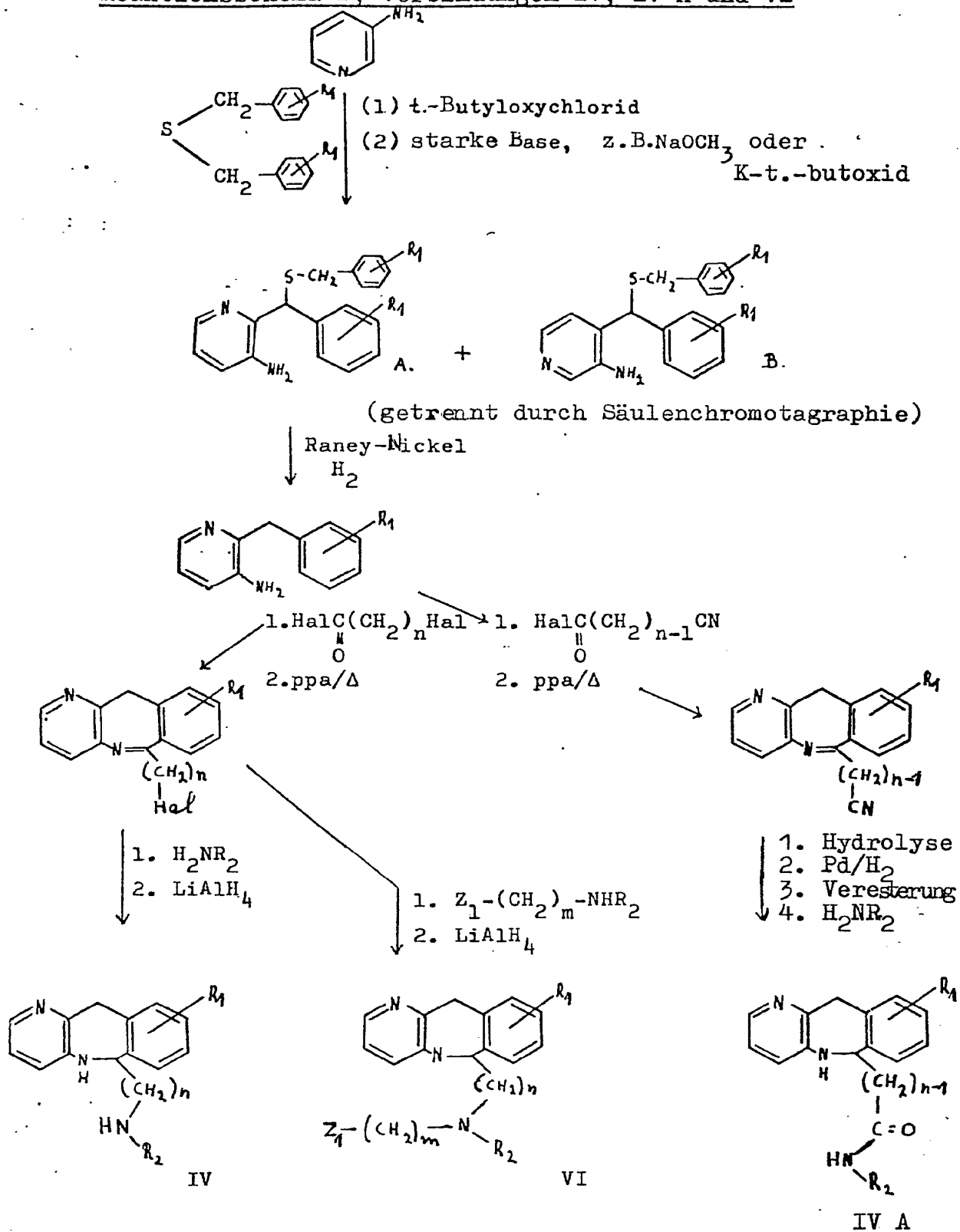
Die Säureadditionssalze werden erhalten durch Umsetzung der freien Base I mit einer geeigneten anorganischen oder organischen Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure usw. .

REAKTIONSSCHEMA B:

609842/1047

Reaktionsschema B; Verbindungen IV, IV A und VI

- 11 -



Die pharmazeutisch geeigneten quaternären Ammoniumverbindungen, insbesondere die $C_1 - C_4$ -Alkyllammoniumsalze werden hergestellt durch Umsetzung der freien Base I mit beispielsweise einem Alkylhalogenid, wie Methyljodid.

Es ist natürlich auch möglich, die Substituenten R_1 in den Benzolring der Verbindung I einzuführen oder umzuwandeln oder einen Halogensubstituenten in den Pyridinring einzuführen nach den oben angegebenen Reaktionen; obwohl es günstiger ist, wenn diese Substituenten in den oben angegebenen Ausgangsverbindungen schon vorhanden sind. Es ist z.B. auch möglich, Verbindungen I nach einem der oben angegebenen Verfahren herzustellen, bei denen R_1 eine Alkoxygruppe ist und diese Alkoxygruppe (R_1) anschließend nach an sich bekannten Verfahren in eine Hydroxygruppe umzuwandeln. Eine Halogenierung der Verbindung I mit beispielsweise Brom oder Chlor ergibt hauptsächlich eine Verbindung I, in der der Pyridinring durch ein Halogenatom substituiert ist.

Eine Änderung des Substituenten an dem Stickstoffatom (R_2) bei den Verbindungen I nach den oben angegebenen Reaktionen ist jedoch üblicher. Es ist z.B. möglich, das unsubstituierte Amin ($R_2 = H$) auf übliche Weise zu alkylieren oder aralkylieren, wobei man eine Verbindung mit $R_2 = (Ar)alkyl$ erhält. Diese (Ar)alkylierung kann direkt durchgeführt werden mit beispielsweise einem Alkylhalogenid oder indirekt durch Acylierung mit beispielsweise einem Säurehalogenid oder Anhydrid und anschließende Reduktion der Carbonylgruppe in dem so erhaltenen N-Acylderivat. Bevorzugte Verfahren zur Einführung eines N-Methylsubstituenten ($R_2 = CH_3$) sind das Verfahren nach Eschweiler-Clarke oder die Reaktion

einer Verbindung I ($R_2 = H$) mit Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid in beispielsweise Acetonitril.

Eine Verbindung I, in der R_1 eine Alkyl- oder Aralkylgruppe ist, kann ferner umgewandelt werden in eine Verbindung I, bei der R_2 ein Wasserstoffatom ist, auf eine in der Literatur beschriebene Weise, z.B. durch Umsetzung mit einem Alkylchlorformiat, wie Äthylchlorformiat oder mit Cyanogenbromid und anschließende Hydrolyse des so erhaltenen Produktes.

Im Rahmen dieser Beschreibung ist unter dem Begriff "Alkylgruppe", wie er zur Definition von R_1 und R_2 angewandt wird, eine verzweigte oder geradkettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, Isopentyl- oder Hexylgruppe zu verstehen.

Die Alkylgruppen der Alkoxy- und Alkylthiogruppen besitzen die gleiche Bedeutung.

Unter einer Aralkylgruppe bei der Definition von R_2 ist vorzugsweise eine Phenylalkylgruppe zu verstehen, in der die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, z.B. eine Benzyl-, Phenyläthyl-, Phenylpropyl-, Phenylisopropyl-, Phenylbutyl- und Phenylisobutylgruppe.

Als biologisch aktive Verbindungen sind solche Verbindungen der Formel I bevorzugt, bei denen $n = 1$ und $m = 2$ oder 3 ist.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

B e i s p i e l 1

2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[*c*]pyrazino-
[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin und dessen Salze

1. 1-(3-Cyanopyridyl-2)-2-phenyl-4-methylpiperazin.
17,43 g (0,3 Mol) trockenes Kaliumfluorid wurden zu
einer Lösung von 13,85 g (0,1 Mol) 2-Chlor-nicotino-
nitril und 17,62 g (0,1 Mol) 1-Methyl-3-phenyl-
piperazin in 250 ml trockenem Dimethylformamid (DMF)
gegeben und die Suspension 20 h unter Stickstoffat-
mosphäre auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde
das Reaktionsgemisch in 1 250 ml Wasser gegossen.

Die wäßrige Phase wurde viermal mit 300 ml Äthylacetat
extrahiert und anschließend die vereinigten organischen
Auszüge mit 100ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen
wurden die Äthylacetatauszüge eingedampft. Das rohe Öl
kann als solches für die folgende Stufe verwendet
werden. Das erhaltene Nitril kann jedoch auch durch
Säulenchromatographie über SiO₂ mit Hexan-Aceton (95:5)
gereinigt werden. Auf diese Weise wurden 21,9 g (79 %)
reines 1-(3-Cyanopyridyl-2)-4-methyl-2-phenylpiperazin
erhalten. Die Substanz kristallisierte aus Petroläther
(40/60); Fp.. 66,5 - 67,5°C.

R_f in Toluol:Äthanol (6:4) = 0,74 (SiO₂).

R_f in Toluol:Aceton (6:4) = 0,27 (SiO₂).

2. 1-(3-Carboxypyridyl-2)-2-phenyl-4-methylpiperazin.
19,5 g (0,07 Mol) 1-(3-Cyanopyridyl-2)-4-methyl-phenyl-
piperazin wurden in 390 ml einer gesättigten Lösung
(25 g KOH auf 100 ml Äthanol) gelöst. Die Lösung wurde
unter Rühren 24 h auf 100°C erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurden 390 ml Wasser zugegeben. Der

Alkohol wurde unter Vakuum abgedampft und die verbleibende wolkige Lösung zweimal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die restliche wäßrige Phase wurde abgekühlt und der pH-Wert mit verdünnter (2n) HCl auf 7 eingestellt und anschließend das Gemisch mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Chloroformauszüge wurde es auf eine geringe Menge eingeeengt und 16,2 g 1-(3-Carboxypyridyl-2)-4-methyl-2-phenylpiperazin als farbloses Öl erhalten. Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man eine kristalline Substanz. Fp. 161 - 162°C.

R_f in n-Butanol:Pyridin:Essigsäure:Wasser
(4:0,75:0,25:1) = 0,31 auf SiO₂.

3. 1-(3-Hydroxymethylpyridyl-2)-2-phenyl-4-methylpiperazin.

20,4 g (0,07 Mol) 1-(3-Carboxypyridyl-2)-2-phenyl-4-methylpiperazin wurden in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und nach und nach unter Rühren innerhalb von 1 h zu einer siedenden Suspension von 20,4 g LiAlH₄ in 600 ml trockenem THF unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Gemisch wurde weitere 4 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend im Eisbad abgekühlt und durch vorsichtige Zugabe von 81,6 ml Wasser unter Rühren zersetzt. Es wurde einige Zeit bei Raumtemperatur weiter gerührt und anschließend die anorganischen Salze abfiltriert. Das Filtrat wurde getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Man erhielt 18,39 g (93 %) 1-(3-Hydroxymethylpyridyl-2)-2-phenyl-4-methylpiperazin. Beim Umkristallisieren aus Äther erhielt man ein kristallines Produkt (weiße Nadeln). Fp. 124 - 126°C.

R_f in Butanol:Pyridin:Essigsäure:Wasser
(4:0,75:0,25:1) = 0,48 auf SiO_2 .

4. 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]-pyrido[3,2-*f*]azepin.

6,5 ml konz. H_2SO_4 wurden bei Raumtemperatur unter konstantem Rühren zu 3,25 g des unter 3 erhaltenen Alkohols zugetropft. Während der Zugabe stieg die Temperatur auf ungefähr $35^\circ C$. Das Gemisch wurde anschließend weitere 2 h gerührt, bis ein klares homogenes Reaktionsgemisch entstanden war. Dieses wurde einige Stunden stehen gelassen und anschließend 60 g Eis zugegeben und das Gemisch mit konzentriertem Ammoniak (22 ml) alkalisch gemacht. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Chloroform extrahiert, die Chloroformauszüge zusammengegeben, getrocknet und eingeengt. Das rohe Reaktionsprodukt kristallisierte bei Zugabe von Äther und der erhaltene Feststoff wurde aus Petroläther 40 bis 60 umkristallisiert.

Ausbeute: 2,43 g; Fp. $114 - 116^\circ C$.

R_f in Methanol:Essigsäure (9:1) = 0,48 auf SiO_2 .

Bei Behandlung der so erhaltenen freien Base mit alkoholischer HCl-Lösung erhielt man das HCl-Salz von 2-Methyl-1,2,3,4,10-14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino-[1,2-*a*]-pyrido [3,2-*f*]azepin.

Bei Behandlung der freien Base mit Methyljodid erhielt man das entsprechende Jodmethyleat.

Beispiel 2

Die folgenden Verbindungen wurden entsprechend Beispiel 1 hergestellt:

a. 1,2,3,4,10,14b-Hexahydrobenzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepinmaleat; Fp. 187 - 190°C,
R_f in Butanol:Essigsäure:Wasser (4:1:1) = 0,47 (SiO₂).

b. 12-Chlor-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepindihydrochlorid;
Fp. 281 - 284°C,
R_f in Toluol:Äthanol (8:2) = 0,33 (SiO₂).
Fp. Maleat: 207 - 209°C.

c. 13-Chlor-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepindihydrochlorid;
Fp. 222 - 224°C,
R_f in Toluol:Äthanol (8:2) = 0,44 (SiO₂).
Fp. Hemisuccinat: 158 - 160°C.

d. 12-Chlor-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin-2-methjodid;
Fp. 279 - 281°C.

e. 12-Methoxy-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin.
R_f in Toluol:Äthanol (8:2) = 0,4 (SiO₂).

f. 2,11-Dimethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin.
R_f in Toluol:Äthanol (8:2) = 0,38 auf SiO₂.

g. 2,13-Dimethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin-hydrochlorid;
Fp. 260 - 265°C (Zers.).
R_f in Toluol:Äthanol (8:2) = 0,41 (SiO₂).

h. 13-Hydroxy-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[*c*]

pyrazino[1,2-a]pyrido[3,2-f]azepin (Öl).

B e i s p i e l 3

2-Methyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c][1,4]-diazepin[1,2-a]pyrido[3,2-f]azepin

1. N¹-Methyl-N¹-(3-propionsäure)-2-phenyläthylen-diamin.

28,8 g N¹-Methyl-2-phenyläthyldiamin wurden in 350 ml Toluol gelöst. 13,3 ml Acrylsäure wurden zu dieser Lösung zugegeben und das Gemisch unter Rühren im Ölbad bei 60°C 3 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch unter Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 33 g; Fp. 178 - 179°C.

R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,75 auf SiO₂.

2. 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1H-1-methyl-3-phenyl-5-oxo-(1,4)-diazepin.

33 g des unter 1 erhaltenen Diamins wurden in 900 ml Toluol suspendiert und 70 ml SOCl₂ unter Rühren zu der Suspension zugegeben, die dann in einem Ölbad bei 75°C 3 h erhitzt wurde.

Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Toluol gewaschen; dieser Niederschlag wurde dann aus Äthanol umkristallisiert und anschließend in einer möglichst geringen Menge Wasser gelöst. Die wäßrige Lösung wurde mit 33%iger NaOH alkalisch gemacht und anschließend mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wurde unter Vakuum zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 25 g; Fp. 123 - 125°C.

R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,5.

3. 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-1H-1-methyl-3-phenyl-(1,4)-diazepin.

16 g Lithiumaluminiumhydrid wurden in 500 ml trockenem Äther suspendiert. Eine Lösung von 16 g des unter 2 erhaltenen Produktes in 200 ml trockenem THF wurde zu dieser Suspension zugetropft und das entstehende Gemisch 4 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend in Eis abgekühlt und 64 ml Wasser langsam zugegeben. Der weiße anorganische Niederschlag wurde abfiltriert und mit THF gewaschen. Das farblose Filtrat wurde unter Vakuum eingedampft. Ausbeute: 14,2 g eines farblosen Öls.

R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,1 auf SiO_2 .

4. 1-(3-Cyanopyridyl-2)-2-phenyl-4-methyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-(1,4)diazepin.

7 g des unter 3 erhaltenen Diazepinderivats wurden mit 7 g 2-Fluornicotinonitril vermischt und 4 g Natriumcarbonat (wasserfrei) zu dem Gemisch zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde im Ölbad 4 h auf $140^{\circ}C$ erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit warmem Hexan extrahiert und die Auszüge zur Trockene eingedampft. Ausbeute: 8,2 g; Fp. $83 - 86^{\circ}C$.

5. 1-(3-Carboxypyridyl-2)-2-phenyl-4-methyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-1,4-diazepin.

6 g des unter 4 erhaltenen Nitrils wurden in 100 ml 96%igem Äthanol suspendiert. Dann wurden 40 g KOH zu der Suspension zugegeben und das Reaktionsgemisch 33 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde abgekühlt, mit 300 ml Äthanol verdünnt und der pH-Wert durch Zugabe einer 30%igen HCl-Lösung in Äthanol auf 6 eingestellt. Der organische Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand

wurde in Methylenchlorid aufgenommen und das Methylenchlorid anschließend unter Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 3,6 g; Fp. 178 - 180°C.

R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,4

6. 1-(3-Hydroxymethylpyridyl-2-)-4-methyl-2-phenyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-1,4-diazepin.

300 mg Lithiumaluminiumhydrid wurden in 40 ml trockenem Äther suspendiert. Eine Lösung von 100 mg der unter 5 erhaltenen Carbonsäure in 40 ml trockenem Äther wurden zu der Suspension zugegeben und das gesamte Gemisch 2 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend im Eisbad abgekühlt und 1,2 ml Wasser zugetropft. Der anorganische Niederschlag wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 40 mg Öl; R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,35 auf SiO₂.

7. 2-Methyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c]-7-[1,4]diazepin-[1,2-a]pyrido[3,2-f]azepinmonopicrat.

0,5 ml konz. H₂SO₄ wurden zu 40 mg des unter 6 erhaltenen Alkohols zugegeben und das entstehende Gemisch 10 min auf dem Dampfbad erhitzt. Dann wurden 10 ml eiskaltes Wasser (0°C) zugegeben und das Gemisch mit Äther extrahiert. Die saure wäßrige Schicht wurde mit 2 n NaOH alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug wurde mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, wobei man die oben angegebene Verbindung als freie Base erhielt (Öl).

R_f in Butanol:Essigsäure:Wasser (4:1:1) = 0,43 auf SiO₂.

Der ölige Rückstand wurde in 0,5 ml Äthanol aufgenommen und eine Lösung von Picrinsäure in Äthanol zu der Lösung zugegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute 20 mg; Fp. 205 - 208°C.

B e i s p i e l 4

2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]pyrazino -
[1,2-a]pyrido[3,4-f]azepin

1,8 g 1-(3-Hydroxymethylpyridyl-4)-2phenyl-4-methyl-piperazin, Fp. 127 - 129°C, das auf analoge Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt worden war, wurden in einzelnen Anteilen zu 3,6 ml gekühlter konzentrierter Schwefelsäure unter Stickstoffatmosphäre innerhalb von 10 min zugegeben. Das Gemisch wurde anschließend ungefähr 7 h bei Raumtemperatur gerührt, bis ein klares homogenes Reaktionsgemisch entstanden war.

Dann wurden 25 g Eis zu dem Gemisch zugegeben, das anschließend mit konzentriertem Ammoniak (ungefähr 12 ml) alkalisch gemacht wurde. Das alkalische Gemisch wurde dann mit Äthylacetat extrahiert und der so erhaltene Auszug zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 1,68 g farbloses Öl.

R_f in Methanol:Essigsäure (9:1) = 0,42 auf SiO₂.

Die Verbindung wurde mit Picrinsäure in Äthanol behandelt, wobei man ein kristallines Dipicrat erhielt.

Fp. 247 - 248°C. Bei Behandlung mit Benzoesäure in 95%igem Äthanol erhielt man das Benzoesalz mit drei Molekülen Kristallwasser.

Fp. 87 - 89°C.

B e i s p i e l 5

Die folgenden Verbindungen wurden entsprechend dem Beispiel 4 hergestellt:

2-Methyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c]-7-[1,4]diazepino[1,2-a]pyrido[3,4-f]azepin,

2,13-Dimethyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c]-7-[1,4]diazepino[1,2-a]pyrido[3,4-f]azepin,

2-Propyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[c]pyrazino[1,2-a]pyrido[3,4-f]azepin.

B e i s p i e l 6

2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[c]pyrazino[1,2-a]pyrido[3,4-f]azepin.

1. 2-Methyl-10-oxo-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[c]-7-pyrazino[1,2-a]pyrido[3,4-f]azepin.

- 3,7 g (0,01 Mol) 1-(3-Carboxypyridyl-4)-4-methyl-2-phenyl-piperazindihydrochlorid (Fp. 175 - 178°C) wurden durch Rühren mit 0,57 g KOH in 100 ml Äthanol in die freie Base umgewandelt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedampft und 30 ml SOCl₂ zu dem festen Rückstand zugegeben. Das Gemisch wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend eingedampft. 50ml trockenes 1,2-Dichloräthan wurden zu dem Rückstand zugegeben und das Gemisch eine Zeit lang gerührt und anschließend der unlösliche Bestandteil abfiltriert. Das Filtrat wurde anschließend unter Rühren unter Stickstoffatmosphäre zu einer Suspension von 7,5 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 45 ml Schwefelkohlenstoff gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend in 100 ml Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel ab-

- 23 -

gedampft. Man erhielt 950 mg (34 %) rohes 2-Methyl-10-oxo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,4-*f*]azepin als Öl.

R_f in Toluol:Äthanol (8:2) = 0,8 auf SiO_2 .

2. 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,4-*f*]azepin

800 mg (0,00285 Mol) 2-Methyl-10-oxo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,4-*f*]azepin wurden unter gutem Rühren zu einer Suspension, bestehend aus 4 ml Diäthylenglykol, 1 ml Dimethylsulfoxid (DMSO), 0,4 g KOH und 1 ml 80%igem Hydrazinhydrat gegeben. Die Reaktion war exotherm und die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde auf 120°C eingestellt und 30 min auf diesem Wert gehalten. Während dieser Zeit wurden Hydrazin/Wasser (0,8 ml) abdestilliert und die Reaktionstemperatur dann 2 h auf 160°C erhöht. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend abgekühlt, in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 685 mg (90 %) 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,4-*f*]azepin als hellgelbes Öl.

Beim Behandeln dieses Öls mit Benzoesäure in Äthanol (95 %) erhielt man das kristalline Benzoat. Fp. 86 - 89°C. Die Substanz enthielt noch drei Moleküle Kristallwasser.

B e i s p i e l 7

Die folgenden Verbindungen wurden entsprechend dem Beispiel 6 hergestellt:

2,12-Dimethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]-pyrazino[1,2-a]pyrido[3,4-f]azepin,
 2-Methyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c] [1,4]-diazepino[1,2-a]pyrido[3,2-f] azepin,
 2-Methyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c] [1,4]-diazepino[1,2-a]pyrido[3,4-f]azepin,
 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]pyrazino[1,2-a]pyrido[3,2-f]azepin,
 12-Methoxy-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]-pyrazino[1,2-a]pyrido[3,2-f]azepin.

B e i s p i e l 8

2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]pyrazino[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin

1. Benzyl- α -(3-aminopyridyl-2)-benzylsulfid und Benzyl- α -(3-aminopyridyl-4)-benzylsulfid.

9,41 g 3-Aminopyridin (0,1 Mol) wurden in 400 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung auf -65 bis -70°C abgekühlt. Dann wurden 10,86 g (0,1 Mol) tert.-Butylhypochlorit in 10 ml Methylenchlorid innerhalb von 15 min zugegeben und das Gemisch 25 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend 21,5 g (0,1 Mol) Dibenzylsulfid zugegeben. Es wurde weitere 40 min gerührt. Dann wurde eine frisch hergestellte Lösung von 5,02 g Natrium in 75 ml Methanol zu dem Gemisch innerhalb von 8 min zugegeben und das Gemisch anschließend 1 h bei -65 bis -70°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Nachdem es über Nacht bei 40°C gerührt worden war, wurden 500 ml Wasser zugegeben und die organische Schicht (CH₂Cl₂) abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Methylenchlorid extrahiert.

Nach dem Trocknen wurden die vereinigten organischen Phasen eingedampft, wobei man ein dunkelbraunes Öl erhielt, das hauptsächlich aus zwei Komponenten (siehe Verbindungen A und B in dem Reaktionsschema B) bestand.

Das rohe Reaktionsprodukt wurde über eine SiO_2 -Säule gereinigt. Die erste Fraktion wurde mit Toluol/Äthylacetat (95:5) eluiert und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 12,4 g (40 %) Benzyl- α -(3-aminopyridyl-2-)benzylsulfid (A) als klare Flüssigkeit. Eine zweite Fraktion wurde mit Toluol/Äthylacetat (1:1) eluiert. Beim Eindampfen dieser Fraktion erhielt man 6,3 g (21 %) Benzyl- α -(3-amino-pyridyl-4-)benzylsulfid (B) als Feststoff. Fp. 91 - 92°C. R_f in Toluol:Äthylacetat (8:2) = 0,53 auf SiO_2 für Verbindung A und 0,11 für Verbindung B.

2. 2-Benzyl-3-aminopyridin.

10,2 g (0,033 Mol) Benzyl- α -(3-aminopyridyl-2-)benzylsulfid wurde in 400 ml Äthanol gelöst und 80 g aktivierter Raney-Nickel unter Rühren zu der Lösung zugegeben und das Gemisch anschließend 1 h gerührt. Der Katalysator wurde dann abfiltriert und mit Äthanol gespült. Die Äthanolphasen wurden zur Trockene eingedampft. Man erhielt 4,78 g (80 %) 2-Benzyl-3-amino-pyridin als weißen Feststoff. Das Produkt wurde aus Äther umkristallisiert. Fp. 84 - 86°C.

3. 2-Benzyl-3-chlor-acetamido-pyridin.

3,4 ml Triäthylamin wurden zu einer Lösung von 4,5 g (0,025 Mol) 2-Benzyl-3-aminopyridin in 25 ml trockenem Benzol gegeben. Eine Lösung von 2 ml Chloracetylchlorid in 40 ml trockenem Benzol wurde dann unter Rühren zu der Lösung bei einer Temperatur von 5 bis 10°C zugegeben.

Das Gemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein Niederschlag entstand. Dieser Niederschlag wurde durch Zugabe von 50 ml Wasser und 50 ml Benzol zu dem Gemisch wieder gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand - ein weißer Feststoff - wurde aus wenig Benzol umkristallisiert. Man erhielt 5,78 g (92 %) 2-Benzyl-3-chlor-acetamidopyridin, Fp. 145 - 147°C.

4. 6-Chlormethyl-11H-benzo[*e*]pyrido[3,2-*b*]azepin.

5 g (0,0190 Mol) 2-Benzyl-3-chlor-acetamidopyridin, 12,5 g P₂O₅ und 50 ml POCl₃ wurden unter heftigem Rühren 24 h in einem Ölbad auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vorsichtig Eis zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, das dann in 500 ml eiskaltes Wasser gegossen, alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert wurde. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel von der organischen Phase abgedampft. Man erhielt 4,1 g eines hellbraunen Öls, das über eine SiO₂-Säule mit Toluol/Äthylacetat als Eluens chromatographiert wurde. Auf diese Weise erhielt man 2,8 g (60 %) 6-Chlormethyl-11H-benzo[*e*]pyrido[3,2-*b*]azepin als klares Öl.

R_f in Toluol:Äthylacetat (6:4) = 0,31 auf SiO₂.

5. 6-Methylaminomethyl-5,6-dihydro-11H-benzo[*e*]pyrido[3,2-*b*]azepin.

2,43 g (0,01 Mol) 6-Chlormethyl-11H-benzo[*e*]pyrido[3,2-*b*]azepin wurden in 25 ml Methylamin bei -10°C gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend überschüssiges Methylamin bei Raumtemperatur abgedampft. Das als Zwischenprodukt zurückbleibende 6-Methylaminomethyl-11H-benzo[*e*]pyrido[3,2-*b*]azepin wurde in 125 ml trockenem Äther gelöst und unter Stickstoffatmosphäre zu einer Suspension

von 1,25 g LiAlH_4 in 70 ml trockenem Äther gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Hydrid wurde anschließend durch Zugabe von 5 ml Wasser zerstört und die anorganischen Salze abfiltriert. Das Filtrat wurde dann zur Trockene eingedampft und ein Teil des Rückstandes aus CHCl_3 /Hexan umkristallisiert. Fp. $120 - 122^\circ\text{C}$. Beim Lösen des Rückstands in Äthanol und Zugabe der entstehenden Lösung zu einer Lösung von Maleinsäure (1,2 g) in Äthanol erhielt man 2,63 g Maleat von 6-Methylaminomethyl-5,6-dihydro-11H-benzo[e]pyrido[3,2-b]azepin, Fp. $138 - 140^\circ\text{C}$.

6. 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]pyrazino[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin

2,4 g (0,01 Mol) 6-Methylaminomethyl-5,6-dihydro-11H-benzo[e]pyrido[3,2-b]azepin in 7 ml Triäthylamin wurden unter Stickstoffatmosphäre zu 100 ml 1,2-Dibromäthan, das vorher auf 100°C erhitzt worden war, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 100 bis 105°C gerührt und anschließend auf 20°C abgekühlt. Unlösliche Salze wurden abfiltriert und das Filtrat mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 2,5 g (Öl).

R_f in Butanol:Essigsäure:Wasser (4:1:1) = 0,20 SiO_2 .

Fp. Maleat: $162 - 165^\circ\text{C}$ (Zers.).

Beispiel 9

2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]pyrazino[1,2-a]pyrido[4,3-f]azepin

1. 10-Methylaminomethyl-10,11-dihydro-5H-benzo[e]pyrido[3,4-b]azepin.

Benzyl- α -(3-aminopyridyl-4)-benzylsulfid (B), das entsprechend Beispiel 8. 1 erhalten worden war, wurde entsprechend dem Beispiel 8 (2 bis 5) umgewandelt in 10-Methylaminomethyl-10,11-dihydro-5H-benzo[e]pyrido[3,4-b]azepin.

2. 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[*c*]-pyrazino[1,2-*a*]pyrido[4,3-*f*] azepin.

Das unter 1 erhaltene Diamin wurde in das oben angegebene Endprodukt umgewandelt mit Hilfe von Dibromäthan und Triäthylamin entsprechend Beispiel 8. 6.

Beispiel 10

2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]-pyrazino[1,2-*a*]pyrido[2,3-*f*]azepin.

1. 2-Methyl-3,4-dioxo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]-pyrazino[1,2-*a*]pyrido[2,3-*f*]azepin.

2,39 g (0,01 Mol) 6-Methylaminomethyl-5,6-dihydro-11H-benzo[*e*]pyrido[2,3-*b*]azepin wurden in 2 ml Diäthyl-oxalat suspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf 120°C erwärmt und das während der Reaktion entstehende Äthanol abdestilliert. Die Temperatur wurde dann innerhalb von 15 min auf 140°C erhöht.

Die erhaltene kristalline Masse wurde auf 50°C abgekühlt, 10 ml Toluol zugegeben und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das kristalline 2-Methyl-3,4-dioxo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]-pyrazino[1,2-*a*]pyrido[2,3-*f*]azepin wurde abfiltriert. Ausbeute 1,92 g (66 %). Fp. 211 - 217°C.

R_f in Methylenchlorid:Methanol (9:1) = 0,58 auf SiO_2 .

2. 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]-pyrazino[1,2-*a*]pyrido[2,3-*f*]azepin.

1,46 g (0,005 Mol) 2-Methyl-3,4-dioxo-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]-pyrazino[1,2-*a*]pyrido[2,3-*f*]azepin wurden vorsichtig zu einer Suspension von 0,4 g $LiAlH_4$ in 25 ml trockenem Dioxan bei 25°C unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf 15°C abge-

kühlt. Dann wurden 5 ml Wasser zugegeben und die anorganischen Salze abfiltriert und mit Dioxan gespült.

Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft. Man erhielt ein gelbes Öl. Fp. Maleat 163 - 164°C (Zers.).

B e i s p i e l 11

Die folgenden Verbindungen wurden entsprechend Beispiel 10 hergestellt:

2-Propyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]pyrazino-
[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin,

2,12-Dimethyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]pyrazino-
[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin,

2-Benzyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]pyrazino-
[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin,

2-Methyl-12-chlor-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]-
pyrazino[1,2-a]pyrido[4,3-f]azepin,

3-Methyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c] [1,4]-
diazepino[1,7-a]pyrido[2,3-f]azepin.

B e i s p i e l 12

2-Methyl-1,2,3,13b-tetrahydro-9H-benzo[c]imidazo-
[1,5-a]pyrido[2,3-f]azepin.

4,78 g (0,02 Mol) 6-Methylaminomethyl-5,6-dihydro-11H-
benzo[e]pyrido[2,3-b]azepin wurden in 200 ml
Äthanol in einer Ampulle gelöst und 75 ml Formalin
(37%ige wäßrige Lösung) zugegeben. Die Ampulle wurde
zugeschmolzen und 3 h auf 100°C erhitzt und anschlies-
send abgekühlt, vorsichtig geöffnet und der Inhalt
in 500 ml Wasser gegossen. Nach Abdampfen des Äthanol
wurde die wäßrige Phase dreimal mit Äther extrahiert und
die Ätherauszüge getrocknet und zur Trockene eingedampft.

- 30 -

Der Rückstand wog 4,53 g und wurde durch Chromatographie über eine SiO_2 -Säule mit Toluol:Äthanol (8:2) als Eluens gereinigt. Man erhielt 2,23 g (45 %) 2-Methyl-1,2,3,13b-tetrahydro-9H-benzo[c]imidazo[1,5-a]pyrido[2,3-f]azepin als klares blaßgelbes Öl, das nach einiger Zeit kristallisierte.

Fp. 127 - 129°C.

R_f in Toluol:Äthanol (1:1) = 0,63 auf SiO_2 .

B e i s p i e l 13

Die folgenden Verbindungen wurden entsprechend Beispiel 12 hergestellt:

2-Methyl-1,2,3,13b-tetrahydro-9H-benzo[c]imidazo[1,5-a]pyrido[4,3-f]azepin,

3-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]pyrimidino[1,6-a]pyrido[4,3-f]azepin,

3-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[c]pyrimidino[1,6-a]pyrido[2,3-f]azepin,

4-Methyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c] [1,3]diazepino[1,7-a]pyrido[2,3-f]azepin.

B e i s p i e l 14

1,2,3,13b-Tetrahydro-9H-benzo[c]imidazo[1,5-a]pyrido[2,3-f]azepin.

4,51 g (0,02 Mol) 6-Aminomethyl-5,6-dihydro-11H-benzo[e]pyrido[2,3-b]azepin wurden in 35 ml Schwefelkohlenstoff aufgenommen. Das Gemisch wurde 45 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend das Lösungsmittel abdestilliert und der gelbe Rückstand 3,65 g 3-Thioxo-1,2,3,13b-tetrahydro-9H-benzo[c]-imidazo[1,5-a]pyrido[2,3-f]-

azepin in einer siedenden Suspension von 10 g LiAlH_4 in 300 ml trockenem Äther 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf die in Beispiel 10,2. angegebene Weise aufgearbeitet. Man erhielt 2,8 g eines blaßgelben Öls.

R_f in Toluol:Äthanol (1:1) = 0,45 auf SiO_2 .

B e i s p i e l 15

2-Methyl-1,2,3,13b-tetrahydro-9H-benzo[*c*]imidazo[1,5-a]pyrido[2,3-f]azepin.

24,3 g 6-Methylaminomethyl-5,6-dihydro-11H-benzo[*c*]pyrido[2,3-b]azepin und 18 g Triäthylamin wurden in 200 ml Chloroform gelöst und eine Lösung von 20 g Phosgen in 200 ml Chloroform unter Rühren zugetropft.

Die Hälfte des Chloroforms wurde dann unter Vakuum entfernt und die verbleibende Flüssigkeit eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Kristallpaste wurde in einen Scheidetrichter gegeben und nacheinander mit Wasser, 2n Ammoniak und wieder mit Wasser gewaschen. Die auf diese Weise von Salzen und Phosgen befreite Lösung wurde unter Vakuum zur Trockene eingedampft. Die rohe 3-Oxoverbindung wurde in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Suspension von 30 g LiAlH_4 in 100 ml THF gegeben. Das Gemisch wurde unter Rühren 15 min zum Sieden erhitzt, im Eisbad abgekühlt und das verbleibende Hydrid schließlich mit 120 ml Wasser zerstört. Die anorganischen Substanzen wurden abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Man erhielt 15,3 g 2-Methyl-1,2,3,13b-tetrahydro-9H-benzo[*c*]imidazo[1,5-a]pyrido[2,3-f]azepin als Öl.

R_f in Toluol/Äthanol (1:1) = 0,60 auf SiO_2 .

B e i s p i e l 16

2-Methyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c] [1,4]-diazepino[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin.

1. 2-Methyl-5-oxo-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c] [1,4]-diazepino[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin.

3,29 g (0,01 Mol) 6-Methylaminomethyl-5,6-dihydro-11H-benzo[e] pyrido[2,3-b]azepin wurden mit 0,8 ml (0,011 Mol) Acrylsäure 1 h bei 90°C gerührt. Bei dieser Temperatur wurden 10 ml Phosphoroxychlorid zugegeben und das Gemisch weitere 2 h bei 90°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter Rühren auf 60 g Eis gegossen und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, bis die Waschflüssigkeit neutral war und anschließend mit 20 ml Aceton zum Sieden erhitzt, abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 1,80 g (49 %) 2-Methyl-5-oxo-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c] [1,4]-diazepino[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin-dihydrochlorid, Fp. 264 - 270°C (Sublimation).

2. 2-Methyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c] [1,4]-diazepino[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin.

1,46 g (0,05 Mol) 2-Methyl-5-oxo-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c] [1,4]-diazepino[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin wurden zu einer Suspension von 1,5 g LiAlH₄ in 15 ml trockenem Dioxan unter Stickstoffatmosphäre zugegeben und das Gemisch 10 min bei Raumtemperatur gerührt und das Reaktionsgemisch anschließend auf die in Beispiel 10.2 beschriebene Weise aufgearbeitet. Man erhielt 1,21 g (89 %) 2-Methyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[c] [1,4]-diazepino[1,2-a]pyrido[2,3-f]azepin als klares, farbloses Öl.

Auf die gleiche Weise wurden hergestellt:

2,14-Dimethyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-benzo[*c*]-7-
[1,4]diazepino[1,2-*a*]pyrido[2,3-*f*]azepin,
2-Methyl,14-trifluormethyl-1,2,3,4,5,15b-hexahydro-11H-
benzo[*c*]-7-[1,4]diazepino[1,2-*a*]pyrido[2,3-*f*]azepin.

B e i s p i e l 17

1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]-
pyrido[3,2-*f*]azepin.

1. Eine Lösung von 5,3 g 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin in 35 ml Benzol wurde zu 6 ml Äthylchloracetat in 40 ml Benzol gegeben. Das Gemisch wurde 20 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend abfiltriert und das Filtrat mit 2n Salzsäure extrahiert. Der so erhaltene saure Auszug wurde mit 2 n NaOH alkalisch gemacht und die alkalische Lösung mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatauszüge wurden getrocknet und zur Trockene eingedampft. Man erhielt 5 g der 2-Carboxyäthylverbindung (Öl).

R_f in Toluol:Äthanol (8:2) = 0,43 auf SiO_2 .

2. Die unter 1. erhaltene Verbindung wurde 20 h mit 50 ml konz. HCl im Ölbad auf 110°C erhitzt. Die Lösung wurde dann abgekühlt und mit 4n NaOH alkalisch gemacht und anschließend mit Äther extrahiert und die Ätherauszüge mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das verbleibende Öl wurde mit Methanol/Aceton (9:1) über eine Silicagelsäule chromatographiert. Das gereinigte Öl wurde dann mit einer Lösung von 1,78 g Maleinsäure in 100 ml Aceton behandelt, was zur Kristallisation des Maleatsalzes der Titelverbindung führte. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man 3,6 g des Maleats.

Fp. 188 - 190°C.

R_f in Butanol:Essigsäure:Wasser (4:1:1) = 0,47
auf SiO₂.

B e i s p i e l 18

8-Brom-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin.

Zu einer Lösung von 5 g (0,0199 Mol) 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin in 100 ml Eisessig wurden 5 ml Br₂ in 10 ml Essigsäure gegeben, wobei die Temperatur unter 15°C gehalten wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Das ausfallende HBr-Salz wurde gesammelt und mit Essigsäure gewaschen. Es wurde in Wasser suspendiert und durch Zugabe von 2n NaOH (die freie Base) freigesetzt.

Die wäßrige Phase wurde mit Äthylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Schichten getrocknet und

• eingedampft. Man erhielt 6,84 g eines rötlichen Öls

Das Öl wurde aus Methanol kristallisiert und aus n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 3,3 g (50 %) 8-Brom-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin als weißen kristallinen Feststoff. Fp. 126 - 128°C.

R_f in Methanol:Aceton (9:1) = 0,6 (SiO₂).

B e i s p i e l 19

2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin.

10 g dl-2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin wurden in 150 ml Äthanol (36 %) gelöst. Eine Lösung von 14,2 g (0,0378 Mol)

(-) 0,0-Dibenzoylweinsäure in 100 ml Äthanol wurde unter Rühren zugegeben sowie 250 ml Äther. Die Lösung wurde

60 min bei 20°C gerührt. Ein weißes kristallines Salz wurde abfiltriert. Fp. 151 - 153°C, $[\alpha]_D^{20} = -257^\circ$ ($c = 0,1$ in Methanol). Die freie Base des linksdrehenden Antipoden wurde nach Freisetzung des Salzes mit Ammoniak, Extraktion mit Äther, Eindampfen der organischen Phase und Umkristallisieren aus Petroläther 40/60 erhalten. Das oben beschriebene Verfahren wurde mit der rohen freien Base wiederholt. Man erhielt 2,5 g (50 %) (-) 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin, Fp. 86 - 88°C; $[\alpha]_D^{20} = -512^\circ$ (CH₃OH; $c = 0,1$).

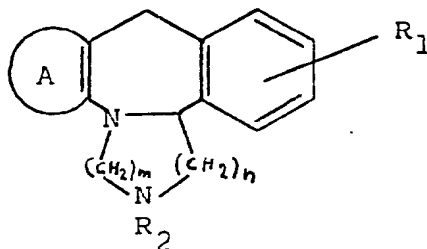
Der entsprechende rechtsdrehende Antipode wurde auf die gleiche Weise erhalten unter Verwendung von (+) 0,0-Dibenzoylweinsäure als Auftrennmittel.

(+) 2-Methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-benzo[*c*]pyrazino[1,2-*a*]pyrido[3,2-*f*]azepin. Fp. 86 - 88°C $[\alpha]_D^{20} = +512^\circ$ ($c = 0,1$; Methanol).

PATENTANSPRÜCHE:

P A T E N T A N S P R Ü C H E

(1) Tetracyclische Verbindungen der Formel:



in der

A einen Pyridinring oder einen halogensubstituierten Pyridinring,

R₁ ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom oder eine C₁ - C₆-Alkyl-, C₁ - C₆-Alkoxy-, C₁ - C₆-Alkylthio-, OH-, SH- oder CF₃-Gruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkyl- oder Aralkylgruppe und

n und

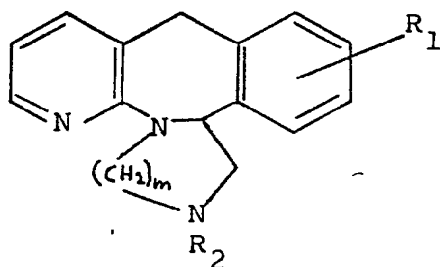
m jeweils 1, 2 oder 3 bedeuten, wobei n + m 2, 3 oder 4 ist

sowie deren Salze.

(2) Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß n 1 und m 2 oder 3 ist.

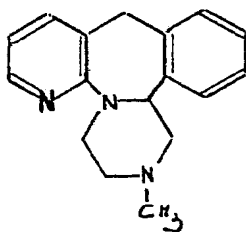
(3) Verbindung nach Anspruch 1 gekennzeichnet durch die Formel:

- 2 - 37



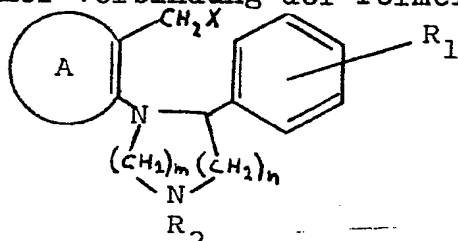
in der R_1 , R_2 und m die oben angegebene Bedeutung haben.

(4) Verbindung nach Anspruch 1 g e k e n n -
z e i c h n e t durch die Formel:



(5) Verfahren zur Herstellung der Verbindungen
nach Anspruch 1 bis 3, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß man

(a) bei einer Verbindung der Formel II:

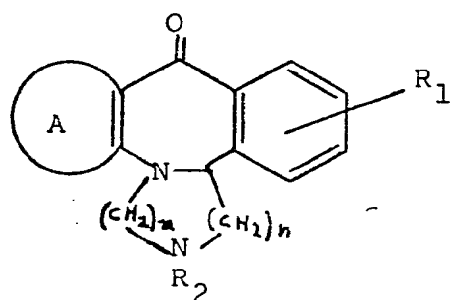


(II)

in Gegenwart eines Dehydratisierungs- oder Dehydro-
halogenierungsmittels einen Ringschluß herbeiführt;

(b) eine Verbindung der Formel III:

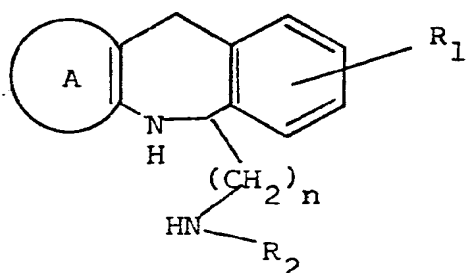
- 3 - 38



(III)

reduziert,

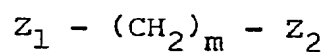
(c) eine Verbindung der Formel IV:



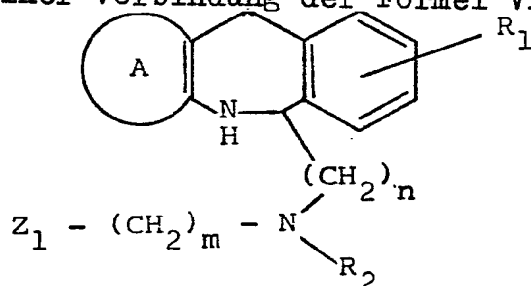
(IV)

umsetzt mit einem Reagens der Formel V:

(V) ,



(d) bei einer Verbindung der Formel VI:



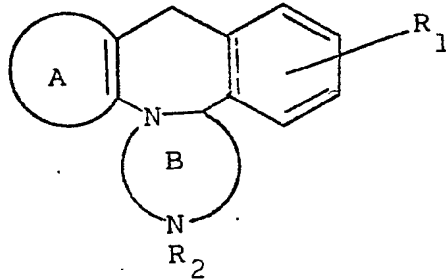
(VI) ,

vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungs- oder Dehydrohalogenierungsmittels einen Ringschluß herbeiführt,

- 4 -
39

oder

(e) eine Verbindung der Formel VII:



(VII)

reduziert,

und anschließend das erhaltene sekundäre Amin ($R_2 = H$) gegebenenfalls (ar)alkyliert oder das erhaltene tertiäre Amin ($R_2 \neq H$) gegebenenfalls de-(ar)alkyliert und/oder gegebenenfalls einen Alkoxy substituenten an dem Phenylring ($R_1 = \text{Alkoxy}$) zu einer Hydroxylgruppe hydrolysiert und/oder die erhaltene Verbindung in ein Salz umwandelt und/oder in die optischen Antipoden auftrennt.

- (6) Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 bis 3, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch üblichen Trägern und/oder Verdünnungsmitteln.

609842/1047

ORIGINAL INSPECTED

DE2614406

de2614406/pn

** SS 1: Results 1

prt fu img

1/1 WPAT - (C) The Thomson Corp.

AN - 1976-77577X [42]

TI - CNS active, antihistaminic tetracyclic azepine derivs e.g.
2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrobenzo(c)pyrazino(1,2-a)pyrido
(3,2-f)azepine

DC - B02

PA - (ALKU) AKZO NV

IN - VAN DER BURG WJ

NP - 17

NC - 14

PN - BE-840362 A 19761004 DW1976-42 Fre *
- DE2614406 A 19761014 DW1976-43 C07D-401/14 Ger

AP: 1976DE-2614406 19760402

- NL7504075 A 19761007 DW1976-43 Dut

- SE7603931 A 19761101 DW1976-47 Swe

- JP51122099 A 19761025 DW1976-50 Jpn

- DK7601426 A 19761129 DW1976-52 Dan

- FI7600884 A 19761130 DW1976-52 Fin

- FR2305986 A 19761202 DW1977-05 Fre

- ZA7601756 A 19770215 DW1977-17 Eng

- US4062848 A 19771213 DW1977-51 C07D-471/22 Eng

AP: 1976US-0669544 19760323

- GB1543171 A 19790328 DW1979-13 Eng

- CA1076571 A 19800429 DW1980-20 Eng

- CH-622261 A 19810331 DW1981-16 Ger

- HUT021859 T 19820227 DW1982-13 Hun

- JP84042678 B 19841016 DW1984-45 Jpn

- DE2614406 C 19920220 DW1992-08 C07D-471/14 Ger

AP: 1976DE-2614406 19760402

- NL-189199 B 19920901 DW1992-38 C07D-471/14 Dut 14p

AP: 1975NL-0004075 19750405

PR - 1975NL-0004075 19750405

IC - A61K-031/495; C07D-401/14; A61K-031/55; A61P-025/00; A61P-043/00;
C07D-213/73; C07D-213/75; C07D-471/04; C07D-471/14; C07D-213/00;
C07D-471/00

ICAA- A61K-031/55 [2006-01 A L I R - -]; A61P-025/00 [2006-01 A L I R - -];
A61P-043/00 [2006-01 A L I R - -]; C07D-213/73 [2006-01 A - I R - -];
C07D-213/75 [2006-01 A - I R - -]; C07D-471/04 [2006-01 A - I R - -];
C07D-471/14 [2006-01 A - I R - -]

ICCA- A61K-031/55 [2006 C L I R - -]; A61P-025/00 [2006 C L I R - -];
A61P-043/00 [2006 C L I R - -]; C07D-213/00 [2006 C - I R - -];
C07D-471/00 [2006 C - I R - -]

PCL - 540578000 540555000 540577000 540597000 544333000 544360000 544365000

AB - BE-840362 A

Tetracyclic cpds. of formula (I) and their salts are new: (where A is
a pyridine ring opt. halo substd., R1 is H, 1-6C alkyl, 1-6C alkoxy,
1-6C alkylthio, halo, OH, SH or CF3; R2 is H, lower alkyl or low
aralkyl; n and m are 1-3, n+m being 2-4). (I) have CNS and strong
antihistamine activity, but little or no antiserotonin activity.

MC - CPI: B06-D18 B07-D04 B12-C05 B12-C06 B12-D06

UP - 1976-42

UE - 1976-43; 1976-47; 1976-50; 1976-52; 1977-05; 1977-17; 1977-51; 1979-13;
1980-20; 1981-16; 1982-13; 1984-45; 1992-08; 1992-38